

EEVA SOFIA LEINONEN

LT, sisätautien erikoislääkäri,
diabeteksen hoidon erityispätevyys
Ylilääkäri, Fimea

PEKKA KURKI

LKT, dosentti
Tutkimusprofessori, Fimea

LEO NISKANEN

LKT, dosentti, sisätautien,
endokrinologian ja geriatrian erikoislääkäri
Yksikön päällikkö, Fimea

ABASAGLAR ON ENSIMMÄINEN BIOSIMILAARI-INSULIINI

Abasaglar 100 yksikköä/ml injektioneste,
liuos sylinteriampullissa tai esitäytetyssä
kynässä, Eli Lilly Regional Operations GmbH

Abasaglar (aiemmin Abasria) on on glargininsuliinia sisältävä biosimilaarilääke, jonka viitevalmiste on Lantus. Abasaglar- ja Lantus-valmisteiden erilaisten annostelukynien takia huolellinen kynän käytön ohjaus on tarpeen, jos valmiste vaihdetaan toiseen. Abasaglar on tarkoitettu aikuisten, nuorten sekä vähintään 2-vuotiaiden lasten diabetes mellituksen hoitoon.

Suomessa on noin puoli miljoonaa diabetespotilasta, joista suunnilleen 50 000 sairastaa tyypin 1 ja 300 000 tyypin 2 diabetesta. Lisäksi arviolta yli 100 000 sairastaa tyypin 2 diabetesta tietämättään. Diabeteslääkkeiden runsas, rajusti lisääntyvä käyttö Suomessa muihin Pohjoismaihin verrattuna ennakoii kansantalouden kestokyvyn ylittävää lääkekustannusten kasvua.

Vuonna 2007 neljännes diabeteksen hoidon kustannuksista koitui lääkkeistä. Tehokkaalla eri riskitekijöihin kohdistuvalla lääkehoidolla estetään elinkomplikaatioita, jotka aiheuttavat kärsimystä, ylikuolleisuutta ja suurimman osan diabeteksen hoitokuluista. Sairaanhoidon kustannukset olivat komplikaatioita saaneilla diabeetikoilla kolminkertaiset verrattuna niiltä välttyneisiin ja viisinkertaiset muuhun väestöön verrattuna. Biosimilaari-insuliinit, joista Abasaglar (LY2963016, Abasria) on ensimmäinen, ovat tervetulleita, sillä niiden avulla voidaan hillitä kuluja ja säilyttää yksilöllisen hoidon laatu.

Glargininsuliini on ihmisinsuliinin analogi, joka liikenee täysin injektionesteen happamassa pH:ssa (pH 4). Ihonalaisen injektion jälkeen hapan liuos neutraloituu, ja muodostuu mikrosaostumia, joista vapautuu jatkuvasti pieniä määriä glargininsuliinia. Tästä johtuvat glargininsuliinin tasainen pitoisuus-aikaprofiili ja pidentynyt vaikutusaika.

Biosimilaarin glargininsuliinin kehitys

Biosimilaarin glargininsuliinin kehityksen perustana oli vertailuvalmisteen valmiste-erien huolellinen analysointi. Näin saatiin käsitys viitevalmisteen erien tärkeimpien ominaisuuksien eräkohtaisesta vaihtelusta. Biosimilaarlääkkeen valmistusprosessi viritettiin siten, että se tuottaa glargininsuliinia, jonka ominaisuudet mahtuvat viitevalmisteen ominaisuuksien vaihteluväliin.

Sen jälkeen biosimilaarin ja viitevalmisteen samankaltaisuus varmistettiin huolellisella ja laajalla fysiko-

Biosimilaari-insuliinien avulla voidaan hillitä kuluja ja säilyttää yksilöllisen hoidon laatu.

miallisella ja rakenteellisella vertailulla. Lisäksi verrattiin vaikuttavien aineiden toimintaa *in vitro* reseptoriteissa, jotka mittasivat sitoutumista sekä solutesteissä vaikuttavien aineiden metabolisia, lipogeenisiä ja mitogeenisiä vaikutuksia. Valmisteen puhtaus ja kesto aika täyttävät samat vaatimukset kuin viitevalmiste.

Biosimilaarin glargininsuliinin kehitys on noudattanut Euroopan lääkeviraston biosimilaari-insuliinien oh-

jeistoa. Käytetyillä menetelmillä pystytään analysoimaan tarkasti suuriakin molekyylejä, kuten monoklonaalisia vasta-aineita. Niihin verrattuna glargininsuliini on yksinkertainen proteiini.

Clamp-tutkimukset

Abasaglar- ja Lantus-valmisteiden kliininen samankaltaisuus on varmistettu viidessä vaiheen I ja kahdessa vaiheen III tutkimuksessa (**taulukko 1**).

Biosimilaari-insuliinin farmakokinetiikan ja -dynamiikan osoittaminen viitevalmisteen kaltaiseksi perustuu niin sanottuihin euglykeemisiin clamp-tutkimuksiin. Clamp-tutkimuksessa plasman insuliinipitoisuus nostetaan (esim. ihonalaisella insuliinipistoksella) ja veren glukoosipitoisuus ”lukitaan” (”clamped”) ennalta määrättylle tasolle säätämällä jatkuvaa glukoosi-infuusiota verensokerin mukaan. Plasman insuliinipitoisuuden ja glukoosin infuusionopeuden (glucose infusion rate, GIR, mg/kg/min) avulla voidaan arvioida valmisteen

Taulukko 1. Abasaglar-insuliinin kliiniset tutkimukset.

Tutkimus (vaihe)	Tavoite	Tutkimus- ja vertailuvalmiste	Tutkittavat (lkm)
ABEA (vaihe I)	Farmakokinetiikan ja -dynamiikan vertailu	Abasaglar, EU-hyväksytty Lantus	Terveet vapaaehtoiset (80)
ABEE (vaihe I)	Farmakodynamiikan vertailu	Abasaglar, EU-hyväksytty Lantus	DM1-potilaat (20)
ABEI (vaihe I)	Suhteellinen bioavailabiliteetti	Abasaglar, EU-hyväksytty Lantus	Terveet vapaaehtoiset (16)
ABEM (vaihe I)	Suhteellinen bioavailabiliteetti	Abasaglar, EU-hyväksytty Lantus	Terveet vapaaehtoiset (24)
ABEN (vaihe I)	Lantus-valmisteiden farmakokinetiikan ja -dynamiikan vertailu	EU- ja US-hyväksytty Lantus	Terveet vapaaehtoiset (40)
ABEB (vaihe III)	Avoin tutkimus; päätetapahtumana HbA1c:n muutos	Abasaglar, EU- ja US-hyväksytty Lantus yhdistettynä lispro-ateriainsuliiniin	DM1-potilaat (536)
ABEC (vaihe III)	Kaksoissokkotutkimus; päätetapahtumana HbA1c:n muutos	Abasaglar, EU- ja US-hyväksytty Lantus yhdistettynä diabeteksen tablettilääkitykseen	DM2-potilaat (759)

aika-pitoisuus- ja aika-vaikutusprofiilia. Mitä voimakkaammin pistetty insuliini laskee verensokeria, sitä nopeammin glukoosia täytyy tiputtaa verenglukoosin pitämiseksi vakiotasolla.

Tutkimukset ABEA, ABEI, ABEM ja ABEE (**taulukko 1**) määrittivät Abasaglarin farmakokineettisen ja -dynaamisen profiilin verrattuna EU-hyväksytyyn Lantusiin. Käynnissä on viides tutkimus (ABEO), jossa vertailuvalmisteena on tällä kertaa USA:ssa hyväksytty Lantus. Tutkimuksessa ABEN verrattiin US- ja EU-hyväksyttyjä Lantus-valmisteita keskenään. Abasaglar- tai Lantus-valmisteiden annos oli 0,5 U/kg ihon alle paitsi tutkimuksessa ABEM, jossa selvitettiin annosvastetta annoksilla 0,3 ja 0,6 U/kg.

Abasaglar- ja Lantus-valmisteiden farmakokinetiikka oli lähes identtinen terveillä vapaaehtoisilla (**kuvio 1**). Myös valmisteiden verensokeria alentavaa vaikutusta kuvaava keskimääräinen glukoosin infuusionopeus oli vuorokauden pituisessa clamp-tutkimuksessa samansuuruinen. Tutkimuksessa ABEM kinetiikka oli yleisesti samanlainen Abasaglar- ja Lantus-valmisteilla kummallakin tutkitulla annostasolla (**kuvio 2**).

Tyypin 1 diabetespotilailta valmisteiden vaikutukset olivat samanlaiset 42 tunnin clamp-seurannassa (tutki-

mus ABEE). Molemmilla valmisteilla vaikutusaika vaihteli laajasti yksilöiden välillä.

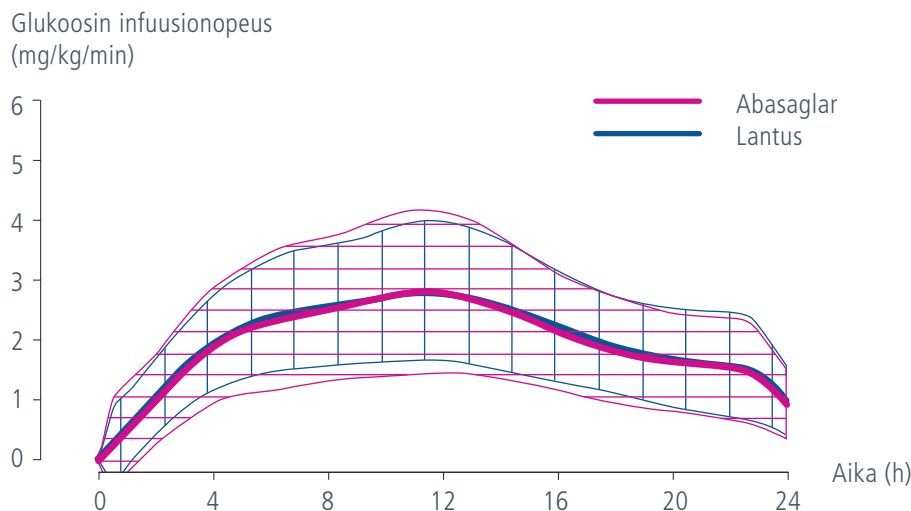
Kliiniset teho- ja turvallisuustutkimukset

Biosimilaarisuuden osoittavien clamp-tutkimusten lisäksi Abasaglar-valmistetta verrattiin Lantus-valmisteeseen kahdessa kliinisessä monikansallisessa monikeskustutkimuksessa. Tulosten perusteella valmiste on vertailukelpoinen (non-inferior) verrattuna Lantus-valmisteeseen.

Avoin, satunnaistettu tutkimus ABEB tehtiin yhdessä maassa tyypin 1 diabetespotilaille, joilla oli ateria-insuliinina lisproinsuliini. Satunnaistetuista 536 potilaasta 509 jatkoi tutkimuksen loppuun. Tutkimus koostui 24 viikon hoitajaksosta, 28 viikon jatkoajaksosta ja 4 viikon hoidon jälkeisestä seurantajaksosta. HbA1c lähti molemmissa tutkimushaaroissa keskimäärin tasolta 7,8 % ja pieneni viikkoon 52 mennessä lähtötasosta 0,256 prosenttiyksikköä Abasaglar-ryhmässä ja 0,276 prosenttiyksikköä Lantus-ryhmässä.

Tutkimus ABEC oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, 24 viikon pituinen rinnakkaistutkimus tyypin 2 diabetespotilaille, jotka käyttivät myös kahta tai useampaa suun kautta otettavaa diabeteslääkettä. Tutkimukseen

Kuvio 1. Keskimääräinen glukoosin infuusionopeus terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä ABEA-tutkimuksessa. Abasaglar- tai Lantus-valmisteiden annos oli 0,5 U/kg ihon alle. LÄHDE: ABASAGLARIN EPAR.



Vaihto biosimilaari-insuliiniin ei vaikuttanut lääkehoidon turvallisuuteen, immunogeenisuuteen, insuliiniannokseen tai HbA1c-pitoisuuksiin.

satunnaistetuista 759 potilaasta 662 jatkoi tutkimuksen loppuun. HbA1c pieneni lähtötasosta (8,3 %) Abasaglar-ryhmässä keskimäärin $-1,286 \pm 0,06$ ja Lantus-ryhmässä $-1,338 \pm 0,06$ prosenttiyksikköä. HbA1c-tavoitteen $< 7,0$ % saavutti 48,8 % Abasaglar-ryhmästä ja 52,5 % Lantus-ryhmästä, ja tavoitteen $\leq 6,5$ % saavutti 26,8 % Abasaglar-ryhmästä ja 30,4 % Lantus-ryhmästä.

Painon, insuliiniannosten ja verensokerin omaseurannan keskiarvojen perusteella ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja kummassakaan tutkimuksessa.

Tutkimuspotilaista 84 % hoidettiin ennen satunnaistamista Lantus-valmisteella. Alaryhmäanalyysi näillä potilailla osoitti, että vaihto biosimilaari-insuliiniin ei vaikuttanut lääkehoidon turvallisuuteen, immunogeenisuuteen, insuliiniannokseen tai HbA1c-pitoisuuksiin.

Haittavaikutukset

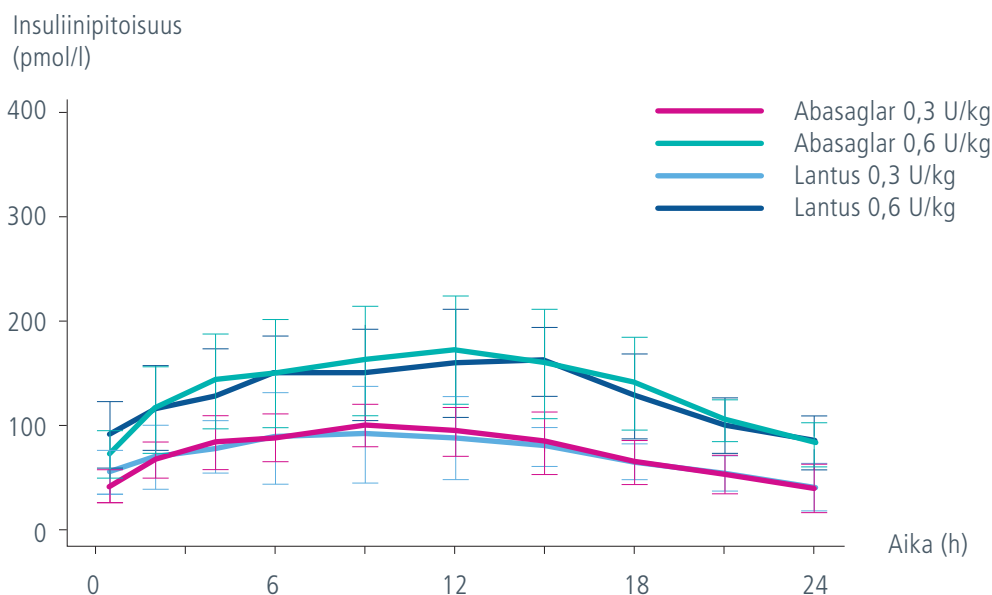
Haitat olivat molemmilla glargininsuliineilla samanlaisia. Hypoglykemiaepisodeja ja hoidon lopetuksia haittojen vuoksi oli niukasti enemmän Lantusilla; ero oli kliinisesti merkityksetön. Allergisia ja pistospaikkareaktioita molemmat glargininsuliinit aiheuttivat yhtä paljon.

Insuliinivasta-aineita esiintyi DM1-potilailla 29,8 %:lla Abasaglar-ryhmässä ja 33,7 %:lla Lantus-ryhmässä, DM2-potilailla 15,3 %:lla Abasaglar-ryhmässä ja 11,0 %:lla Lantus-ryhmässä. Vasta-aineet eivät liittyneet tehoon eivätkä turvallisuuteen.

Pohdinta

Abasaglarin ja Lantusin sisältämän glargininsuliinin biosimilaarisuus on osoitettu clamp-tutkimuksin terveillä

Kuvio 2. Glargininsuliinipitoisuudet terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä ABEM-tutkimuksessa. Abasaglar- tai Lantus-valmisteiden annos oli 0,3 ja 0,6 U/kg. LÄHDE: ABASAGLARIN EPAR.



Pistosohjauksessa on otettava huomioon Abasaglarin ja Lantusin annostelukynien erot.

ja tyypin 1 diabetespotilailla. Lisäksi valmisteiden teho, siedettävyyden ja immunogeenisuus olivat Lantusin kanssa vertailukelpoiset tyypin 1 ja 2 diabetespotilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Vastaavaa samankaltaisuutta ei ole osoitettu esimerkiksi eri NPH-insuliinilaatujen välillä.

Uuden sekä jo glargininsuliinia käyttävän potilaan hoito voidaan toteuttaa yhtä lailla kummalla tahansa valmisteella. Tutkimus tyypin 1 diabeetikoilla osoitti, ettei alkuperäislääkkeen vaihto biosimilaariin aiheuttanut enempää ongelmia kuin hoidon jatkaminen alkuperäislääkkeellä. Suurikokoisiin monoklonaalisiin vasta-aineisiin ja niiden biosimilaareihin yhdistetyt immunogeenisuushuolet eivät liity pienimolekyyliseen insuliiniin. Vuodesta 1996 alkaneella eri insuliinianalogien aikakaudella immunogeenisuus ei ole ollut kliinisesti merkityksellinen ongelma.

Nykyiset insuliinin annosteluvälineet ovat luotettavia, ja niiden käyttö on helposti omaksuttavaa. Pistosoh-

jauksessa on otettava huomioon Abasaglarin ja Lantusin erot. Abasaglar-sylinteriampullit käyvät Lillyn ja Lantus-sylinteriampullit Sanofin kestokyniin, kun taas esitötetty Abasaglar on KwikPen-kynässä ja esitötetty Lantus SoloStar-kynässä. Valmisteet eivät ole apteekissa vaihtokelpoisia, vaan vaihdot tapahtuvat lääkärin valvonnassa.

Abasaglar on paitsi ensimmäinen insuliinibiosimilaari myös ensimmäinen ensisijaisesti avohoitoon suunnattu biosimilaarivalmiste. Abasaglar tarjoaa osaltaan mahdollisuuden hillitä lääkekuluja. Jos diabeteksen lääkehoidon kustannukset jatkavat nykyistä kasvuaan, on selvää, että monille potilaille tarpeellisten uudempien valmisteiden lääkekustannuksiin on vaikeaa ellei mahdotonta saada yhteiskunnan rahoitusta. ■

Kirjallisuutta

DeVries JH, ym. 2014. *Biosimilar insulins: a European perspective. Diabetes, Obesity and Metabolism. Julkaistu verkossa 27.11.2014.*

Diabetesliitto. *Perustietoa diabeteksestä Suomessa.* www.diabetes.fi

Fimea, Kela. *Suomen lääketilasto 2013. Helsinki 2014.*

Jarvala T, ym. *Diabeteksen kustannukset Suomessa 1998–2007. DEHKO ja Suomen Diabetesliitto 2010.*

NOMESKO. *Health statistics for the Nordic countries 2013.* www.nowbase.org

Abasaglar-lääkevalmiste (aiemmin Abasria) on saanut myyntiluvan 9.9.2014.

Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi on välilehdellä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdellä Product information.

Valmisteyhteenvetoon on linkki myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta www.fimea.fi: Lääketieto > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan.